

Sentetik Kannabinoid (Bonzai) İlişkili Yaygın Beyaz Cevher Hasarı

Synthetic Cannabinoid (Bonzai) Associated Common White Matter Damage

Özgür KÖMÜRÇÜ^{a,b},
Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK^{a,b},
Sezgin BİLGİN^a,
Fatma ÜLGER^{a,b}

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bYoğun Bakım BD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Samsun, TÜRKİYE

Received: 06.09.2018
Received in revised form: 31.01.2019
Accepted: 31.01.2019
Available online: 05.02.2019

Correspondence:
Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Yoğun Bakım BD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
mehtap_phlvrn@hotmail.com

ÖZET Sentetik kannabinoidlerin kullanımı, ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Yüksek bağımlılık potansiyelleri, yeni tanımlanan yan etkileri ve güncel literatür göz önünde bulundurulduğunda sentetik kannabinoidler ciddi bir sağlık sorunu olarak kalmaya devam edecektir. Sunulan olguda sentetik kannabinoid kullanımının nadir bir santral tutulumu olan yaygın beyaz cevher hasarı klinik bulgular ve literatürler eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sentetik kannabinoidler; beyaz cevher hasarı

ABSTRACT The use of synthetic cannabinoids is constantly increasing in our country and around world as well. When their high addictive potential, the new identified side effects and the current literature is considered, synthetic cannabinoids will continue to be a serious health problem. In this case a patient with diffuse white matter lesion, a rare central involvement of synthetic cannabinoid abuse, is presented in the context of clinical findings and literature.

Keywords: Synthetic cannabinoids; common white matter damage

Sentetik kannabinoid (SK)'ler, dünyada en sık kullanılan yasa dışı uyuşturucu maddelerdir.¹ SK'ler Spice, K2, bitkisel tütsü, Cloud 9, Mojo, bonzai, gibi isimlerle adlandırılmakta ve kullanıma eşlik eden toksisite sorunları günümüzde giderek artmaktadır.²

SK'ler içindeki en aktif stimülanlardan biri, esrar içinde de bulunan aktif metabolitlerden $\Delta 9$ tetrahidrokanabinole benzerlik göstermektedir. SK'ler, CB1 ve CB2 reseptörler üzerinden etki etmektedirler. CB1 reseptörleri santral sinir sisteminde (bazal ganglion, serebellum, hipokampus ve korteks); CB2 reseptörleri ise periferel dokularda (eritrositler, immün sistem ve splenik alanda) yaygın olarak bulunmaktadır.³

Yapılan çalışmalarda SK'lerin yan etkileri sıklıkla; taşikardi, ajitasyon ve sinirlilik, uyuşukluk, halüsinasyonlar, sanrılar, hipertansiyon, mide bulantısı, konfüzyon, vertigo, göğüs ağrısı, akut böbrek hasarı, nöbetler, miyokard infarktüsü, iskemik ve/veya hemorajik inmeler olarak sıralanmaktadır.⁴ Uzun vadeli etkileri arasında, başta hipokampus olmak üzere beyin hacminin azalması sayılabilmektedir.

OLGU SUNUMU

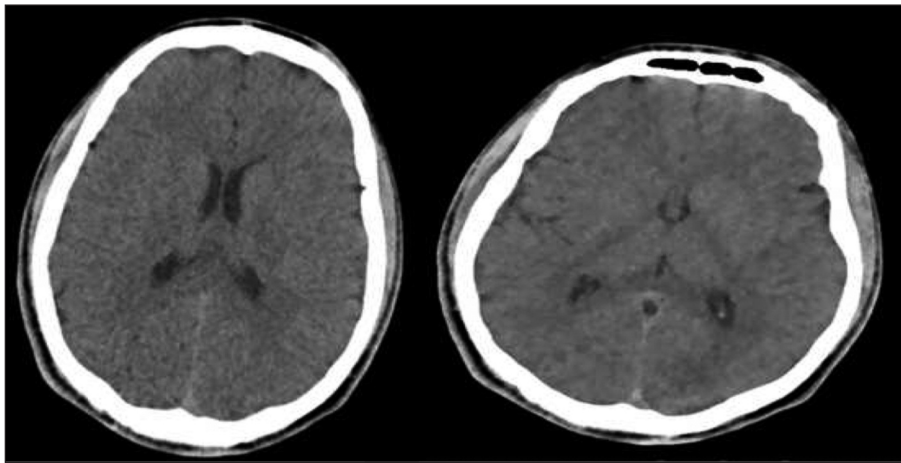
Yirmi bir yaşındaki erkek, evde derin uyku hâli, bilinç bozukluğu ile bulunarak acil servise getiriliyor. Olgunun uyuşturucu madde kullanımı, Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) nde takip öyküsü mevcut olgu, Glasgow Koma Skalası (GKS) nın 7-8 olması ve genel durum bozukluğu nedeni ile sedatize edilerek entübe edilir.

Olgunun başlangıç vital bulguları, arteriyel kan gazı değerleri ve temel biyokimya değerleri; arteriyel tansiyon: 110-70 mmHg, nabız: 90 atım/dk, ateş: 37,2 °C, FiO₂: %55, saturasyon: %96, pH: 7,19, pCO₂: 22 mmHg, pO₂: 119 mmHg, base excess (BE): 17 mmol/L, HCO₃: 11 mmol/L, Hgb: 14 g/dl BUN: 31 mg/dL, kreatinin: 1,92 mg/dL ALT: 121 U/L, ALT: 429 U/L; kan, ilaç ve alkol düzeyi: negatif olarak bulunuyor.

Olgu, acil serviste iki kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiş. Sonrasında ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest gelişmesi üzerine, 15 dk'lık kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sonrası spontan dolaşım sağlanarak, noradrenalin infüzyonu başlanmış. KPR sonrası transtorasik eko kardiyografisinde; ejeksiyon fraksiyonu: %60 olup ek patolojik bulgu saptanmamış. Beyin tomografisinde, yaygın serebral ödem saptanması üzerine nöroloji konsültasyonu ile antiepileptik tedavi başlanmış (Resim 1).

Olgu bu klinik ve bulgularla yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Yoğun bakım takibinde akut renal yetmezliği, metabolik asidozu mevcut olan hipervolemi tablosundaki olgu, nefroloji kliniği önerileriyle intermittan hemodiyaliz tedavisi ile takip edilmiştir, yoğun bakıma yatışının 14. günü pH: 7,31, PCO₂: 42 mm/Hg, PO₂: 89 mm/Hg, HCO₃: 22 mmol/L, BE: 2 mmol/L, BUN: 46 mg/dL, kreatinin: 1,9 mg/dL'ye gerileyen olgunun sonraki takiplerinde; metabolik asidoz, hipervolemi, elektrolit bozukluğu olmaması nedeni ile hemodiyaliz gereksinimi olmamıştır. İlk acil servise gelişinden itibaren bilinç bozukluğu, metabolik asidozu ve sonrasında buna respiratuar asidoz da eklenen olguda, pnömoni ve akut respiratuar distres sendromu tablosu gelişmiştir; mekanik ventilasyon ve antibiyotik tedavisi klinik ve laboratuvar bulgular ile düzenlenmiştir (Tablo 1).

Yoğun bakıma kabulünün 12. gününde GKS: 10, bilinç durumu konfüze uykuya meyilli izlenen olguya beyin ve difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmış ve tüm serebral beyaz cevherde, kortikoserebral traktlarda, internal ve eksternal kapsül düzeylerinde mezensefalon boyunca kortikospinal trakta uzanım gösteren ADC'de belirgin azalma olarak raporlanmıştır (ADC: Difüzyon MRG'de, difüzyon kontrastının kalitesini artırabilmek için sinyalin çakışan kısımları, saf bir difüzyon katsayısı hesaplanarak düzeltilir. "A" harfi, belirgin anlamına gelir; "D veya DC" difüzyon katsayısıdır (Resim 2).



RESİM 1: Beyin bilgisayarlı tomografi; serebral ödem.

TABLO 1: Laboratuvar değerleri.

	pH	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	BE (mmol/L)	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	CPK (U/L)
1. gün	7,19	22	11	144	3,44	-17	31	1,9	17.945
2. gün	7,29	61	23	145	6,49	2	83	3,45	27.846
3. gün	7,24	62	21	140	5,47	-2	93	4,02	70.906
4. gün	7,17	82	22	140	6,01	-2	83	4,16	65.274
5. gün	7,39	47	26	140	3,19	3	71	4,66	61.432
6. gün	7,25	76	27	132	4,32	4	90	4,62	
7. gün	7,31	58	24	142	4,9	2	90	3,04	
8. gün	7,32	53	24	133	3,5	1	60	4,62	
9. gün	7,36	54	27	132	4,9	3	90	6,29	
10. gün	7,31	60	25	142	3,7	4	44	3,01	
11. gün	7,34	48	22	139	4,1	-1	55	3,53	
12. gün	7,41	46	27	147	4	3	56	3,02	
13. gün	7,41	46	27	139	3,3	4	50	3,10	
14. gün	7,41	34	22	136	3,8	-3	54	3,3	

BUN: Kan üre nitrojeni; CPK: Kreatinin fosfokinaz.

Solunum yetmezliği, uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi nedeni ile olguya, yoğun bakım ünitesine yatışının 14. gününde trakeostomi açılmıştır. Yoğun bakıma yatışının 28. gününde, olgunun antibiyoterapisi kesilerek mekanik ventilasyondan ayrılmıştır. Ancak dört ekstremitede ciddi kuvvet kaybı (1/5), kas gücünde azalma ve atılamayan sekresyonlar nedeni ile trakeostomi kanülü yerinde bırakılmıştır. Olgunun, yoğun bakım takip ve tedavisine gereksinimi kalmaması üzerine fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği düzenlenerek, yoğun bakımdan normal servise devredilmiştir. Hasta yakınlarından, hasta verilerinin bilimsel dergi ve toplantılarda kullanılması için onam alınmıştır.

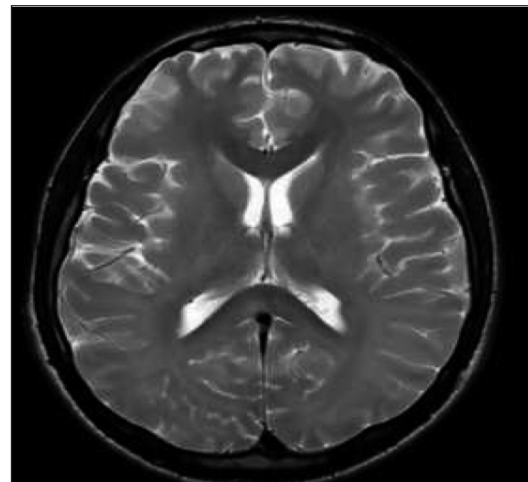
TARTIŞMA

SK'ler 2000'li yılların başında tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 2009 yılından sonra kullanımları yasal olarak engellenmiştir. Yasal engellemelere rağmen kullanımı her geçen gün artmaktadır. Bir çalışmada, lise son sınıf öğrencilerinin yaklaşık %11'inin kullandıklarını kabul ettikleri yayımlanmıştır.⁵ Son beş yıl içinde, psikoaktif maddeler ile ilişkili ölümler %8 oranında artmıştır.⁶

Bu çalışmada, günümüzde gittikçe kullanımı artan SK'lerle ilişkili literatürde nadir görülen yay-

gın beyaz cevher tutulumu olan olgu sunulmuştur. SK kullanımı ilişkili, iskemik strok (inme) vakaları bildirilmiştir.^{7,8} Öngörülen mekanizmalar, kardiyak nedenler veya reversibl serebral vazokonstriksiyon ile açıklanmaya çalışılmaktadır. İntrakraniyal kanama ile ilişkili vaka sunumları da literatürde mevcuttur.

Olgumuzda da acil başvurusu sonrası gelişen ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest öyküsü mevcuttur. SK'nin miyokard üzerine olumsuz etkilerinin mekanizması açık değildir. SK, koroner



RESİM 2: Beyin manyetik rezonans görüntüleme; yaygın beyaz cevher tutulumu.

mikrosirkülasyon üzerinde zararlı etkiye sahiptir. Bu, geri dönüşümlü yavaş koroner akım fenomeni ve artmış sempatik aktivite ile sonuçlanmaktadır.^{9,10} Randomize çift-kör bir çalışmada, esrar kullananlarda miyokardiyal oksijen alımının azaldığı, miyokardiyal oksijen ihtiyacının arttığı ve egzersiz sırasında anjina geliştiği gösterilmiştir.¹⁰ SK'ler trombosit agregasyonunu da artırarak tromboemboliyi kolaylaştırabilir. SK kullananlarda, psikolojik stres ilişkili kardiyomiyopati ve artmış katekolamin salınımı, kardiyak patolojiler için alternatif mekanizma olarak ortaya konulmaktadır.¹¹ Kannabinoidlerin, kardiyomiyosit kontraktilesini doğrudan (CB1 aracılığıyla) azaltarak oksidatif stresi ve hücre ölümünü stimüle ettikleri bildirilmektedir.¹² SK'ler birçok mekanizma ile kardiyak fonksiyonları olumsuz etkileyerek sonuçta çoğu organ perfüzyonunu da bozabilmektedir. SK kullanımı ilişkili mortalite ve önemli morbidite nedenlerinden biri olan nörolojik yan etkiler bozulmuş perfüzyonla ilişkili olabileceği gibi, SK'lerin nörotoksik etkilerinden de kaynaklanabilir. Serebral strok (inme) ile sonuçlanabilen kardiyovasküler etkileri arasında ortostatik hipotansiyon, serebral kan akışı otoregülasyonunun bozulması, hipertansiyon ve kardiyak aritmiler de sayılabilir. Bunun yanında, vaskülopati (toksik veya immün sistem ilişkili), vazospazm, geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu da serebral strok (inme) için kolaylaştırıcı faktörlerdir.^{13,14}

Ayrıca SK kullanımı ile ortaya çıkan rabdomyoliz vakaları bildirilmiştir.¹⁵ Şiddetli elektrolit bozukluklarının da akut rabdomyolize katkıda bulunabileceği ve SK'lerin, serotonin benzeri ve/veya zayıf monoamin oksidaz inhibitör özelliklerine sahip oldukları ileri sürülmüştür.¹⁶ Bu durumun "serotonin sendromu" olma olasılığı düşünülmektedir. Ortaya çıkan rabdomyolizin organ yetmezlikleri riskine katkıda bulunabileceği de klinik öngörü çerçevesinde olasıdır. SK kullanımı ile ilişkili olarak metabolik bozukluklar (hipokalemi, insülin direnci ve akut böbrek hasarı) rapor edilmiş ve CB2 reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu amaçla, toksik etkilerini azaltmak için CB2 reseptör antagonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.¹⁷

SK'lerin kullanımı ve ulaşılabilirliği gittikçe artmaktadır. Serebral strok (inme) ve beyin perfüzyonunun olumsuz etkilenmesi, birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Çalışmamızda SK kullanımı sonrası gelişen ve literatürde nadir görülen serebral beyaz cevher tutulumu sunulmuştur. Acil servise geliş sonrası ventriküler fibrilasyon, kardiyak arrest gelişmesi, laboratuvar verileri doğrultusunda artan kreatinin fosfokinaz (muhtemel miyoglobulin hasarı) düzeyleri ve ayrıca kullanılan SK ilişkili bilinç değişikliği, aspirasyon riski, solunum yetmezliği ve dolayısıyla oluşan hipoksi; organ perfüzyonlarının olumsuz etkileyerek çoklu organ yetmezliklerine ve bu tabloya neden olabileceğini göstermiştir. Kimyasal içeriği devamlı değiştirilen uyuşturucu maddelerin birçok mekanizma ile çoklu organ sistemlerini olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır ve bu konuda sosyal bilinçlendirmenin artırılması yönünde çalışmalar yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özgür Kömürçü; **Tasarım:** Özgür Kömürçü, Fatma Ülger; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehtap Pehlivanlar Küçük, Sezgin Bilgin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mehtap Pehlivanlar Küçük, Sezgin Bilgin; **Analiz ve/veya Yorum:** Özgür Kömürçü, Mehtap Pehlivanlar Küçük; **Kaynak Taraması:** Mehtap Pehlivanlar Küçük, Sezgin Bilgin; **Makalenin Yazımı:** Özgür Kömürçü, Mehtap Pehlivanlar Küçük, Sezgin Bilgin, Fatma Ülger; **Eleştirel İnceleme:** Özgür Kömürçü, Mehtap Pehlivanlar Küçük, Sezgin Bilgin, Fatma Ülger; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sezgin Bilgin.

KAYNAKLAR

1. Salani DA, Zdanowicz MM. Synthetic cannabinoids: the dangers of spicing it up. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(5): 36-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Brents LK, Prather PL. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):72-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
3. Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1986;38(2):151-78.
4. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39(2):234-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Vandrey R, Dunn KE, Fry JA, Girling ER. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend.* 2012;120(1-3):238-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Bonaccorso S, Metastasio A, Ricciardi A, Stewart N, Jamal L, Rujully NU, et al. Synthetic cannabinoid use in a case series of patients with psychosis presenting to acute psychiatric settings: clinical presentation and management issues. *Brain Sci.* 2018;8(7). pii: E133. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". *Neurology.* 2013;81(24):2090-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. McSherry JW. Spice, pot, and stroke. *Neurology.* 2014;82(23):2147. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Gottschalk LA, Aronow WS, Prakash R. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological cardiovascular functioning in anginal patients. *Biol Psychiatry.* 1977;12(2):255-66.
10. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol.* 2014;113(1):187-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Ting JY. Reversible cardiomyopathy associated with acute inhaled marijuana use in a young adult. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(4): 432-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Mukhopadhyay P, Pan H, Rajesh M, Bátkai S, Patel V, Harvey-White J, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model. *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):657-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke.* 1991;22(3):406-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Barnes D, Palace J, O'brien M. Stroke following marijuana smoking. *Stroke.* 1992;23(9): 1381. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Tanei T, Morita Y, Yashima A, Wakita H, Takebayashi S, Nakahara N, et al. [Severe rhabdomyolysis and intracranial hemorrhage associated with synthetic cannabinoid: a case report]. *No Shinkei Geka.* 2014;42(9):867-71.
16. El-Subbagh H, Wittig T, Decker M, Elz S, Nieger M, Lehmann J. Dopamine/serotonin receptor ligands. Part IV [1]: synthesis and pharmacology of novel 3-benzazecines and 3-benzazonines as potential 5-HT2A and dopamine receptor ligands. *Arch Pharm (Weinheim).* 2002;335(9):443-8. [[Crossref](#)]
17. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):523-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]